

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
25 avril 2002 (25.04.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 02/32462 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
A61K 47/48

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
SEPAREx [FR/FR]; 5, rue Jacques Monod, F-54250  
Champigneulle (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR01/03238

(72) Inventeurs; et  
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : PERRUT,  
Michel [FR/FR]; 25, rue de Santifontaine, F-54000 Nancy  
(FR). JUNG, Jennifer [FR/FR]; 9, rue de Rome, F-54000  
Nancy (FR). LEBOEUF, Fabrice [FR/FR]; 11, rue de  
Malzéville, F-54000 Nancy (FR). FABING, Isabelle  
[FR/FR]; 1, rue Carnot, F-54500 Vandoeuvre-les-Nancy  
(FR).

(22) Date de dépôt international :  
19 octobre 2001 (19.10.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
00/13393 19 octobre 2000 (19.10.2000) FR

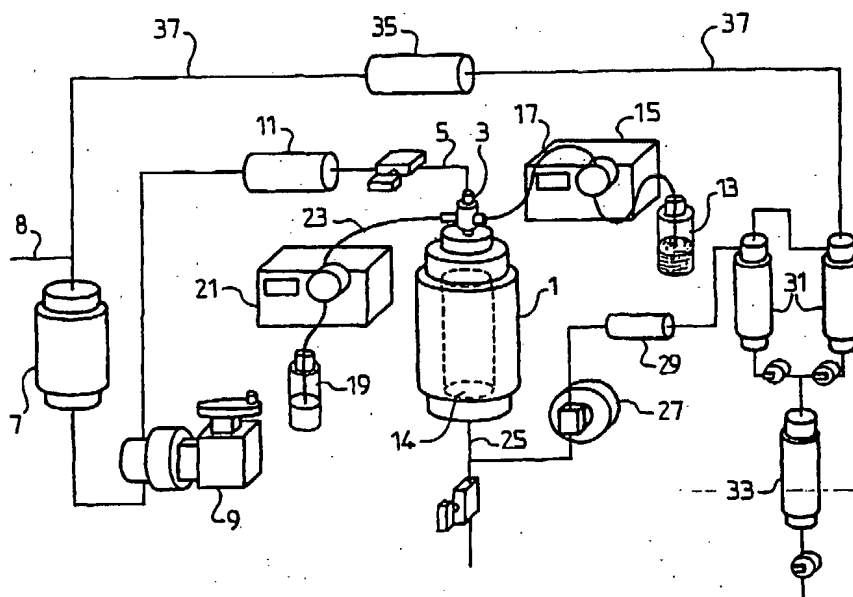
(74) Mandataire : PUIROUX, Guy; Cabinet Bruder, 68, rue  
d'Hauteville, F-75010 Paris (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: METHOD FOR MAKING VERY FINE PARTICLES CONSISTING OF A PRINCIPLE INSERTED IN A HOST MOLECULE

(54) Titre : PROCEDE DE FABRICATION DE TRES FINES PARTICULES CONSTITUEES D'UN PRINCIPE INSERE DANS UNE MOLECULE HÔTE



(57) Abstract: The invention concerns a method for making very fine particles containing at least an active principle inserted in a host molecule and a device for implementing said method. The method is characterised in that it consists in forming a solution of the active principle in a first liquid solvent and of a product formed by the host molecules in a second liquid solvent, then in contacting the resulting solutions with a supercritical pressure fluid, so as to precipitate the host molecules which are dissolved therein.

[Suite sur la page suivante]

WO 02/32462 A1



DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publiée :**

— avec rapport de recherche internationale

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé de fabrication de très fines particules contenant au moins un principe actif inséré dans une molécule hôte ainsi qu'un dispositif permettant la mise en oeuvre de ce procédé. Suivant le procédé on met en solution le principe actif dans un premier solvant liquide et un produit formé des molécules hôtes dans un second solvant liquide, on fait ensuite en sorte d'assurer une mise en contact des solutions formées avec un fluide à pression supercritique, de façon à faire précipiter les molécules hôtes qui y sont dissoutes.

PROCEDE DE FABRICATION DE TRES FINES PARTICULES CONSTITUEES  
D'UN PRINCIPE INSERE DANS UNE MOLECULE HÔTE

La présente invention concerne un procédé de  
5 fabrication de très fines particules constituées d'au moins  
un principe actif inséré dans une molécule « hôte »  
notamment de type cyclodextrine, ainsi qu'un dispositif  
permettant de mettre en oeuvre ce procédé. La présente  
invention concerne également les particules ainsi  
10 produites.

On sait que l'industrie pharmaceutique, mais également  
l'industrie des cosmétiques et l'agrochimie, requièrent de  
nouvelles formulations afin d'améliorer l'efficacité de  
certaines molécules d'intérêt thérapeutique, dermatologique  
15 ou phytosanitaire. Ces industries cherchent également des  
moyens permettant d'augmenter la solubilité dans les  
milieux biologiques de principes actifs insolubles, ou très  
peu solubles, afin d'augmenter leur bio-disponibilité, de  
diminuer les doses administrées et donc réduire les effets  
20 secondaires. Elles cherchent également à éviter la perte  
d'activité biologique due aux problèmes d'instabilité dans  
les milieux aqueux ou pendant le stockage en présence de  
l'oxygène, de l'humidité de l'air ou de la lumière. En vue  
de résoudre ces problèmes on a proposé d'utiliser  
25 différents excipients, sans toutefois aboutir à des  
solutions satisfaisantes.

On a proposé diverses méthodes permettant de fabriquer  
des fines particules constituées d'un principe actif qui  
est inséré dans une matrice, afin de le protéger contre des  
30 dégradations diverses, physiques ou chimiques, ou de  
faciliter sa solubilisation dans des solutions aqueuses.

On fait appel, depuis quelques années, à de nouvelles molécules hôtes qui sont aptes à former un complexe moléculaire dans lequel elles enserrent une molécule d'un principe actif. On connaît ainsi des molécules hôtes de type cyclodextrine qui connaissent actuellement un développement prometteur dans l'industrie pharmaceutique. Ces molécules, d'origine naturelle, issues de la dégradation enzymatique de l'amidon, sont produites industriellement et présentent l'avantage d'être biodégradables. Les cyclodextrines sont des molécules hôtes naturelles dont la forme cyclique leur permet de « capter » une grande variété de substances solides, liquides ou gazeuses conduisant à la formation de « supermolécules ».

Un tel « captage » des principes actifs est de façon générale mis à profit pour modifier les propriétés physico-chimiques des molécules captées et notamment leur solubilité, leur stabilité et leur réactivité. De plus, de nombreux groupements chimiques (méthyl-, hydroxypropyl-, carboxyméthyl-, acétyl-) peuvent être greffés sur les cyclodextrines naturelles par réaction avec les groupements hydroxyles, modifiant les interactions avec les substances piégées. Le hasard de la position et du type de substitution rend amorphes ces cyclodextrines dites « modifiées », ce qui contribue à augmenter fortement leur solubilité dans l'eau et dans les solvants organiques. On peut ainsi citer la méthyl- $\beta$ -cyclodextrine qui est très soluble dans l'eau (3000g/l), tout en n'étant pas hygroscopique ; elle ne change pas la tension de surface de l'eau où elle est dissoute et elle est également soluble dans le méthanol et l'éthanol. De plus, il est admis que

cette molécule peut être utilisée en administration orale, parentérale, nasale, transdermale, vaginale ou rectale.

La présente invention concerne un nouveau procédé permettant de réaliser l'insertion au niveau moléculaire d'un principe actif, d'intérêt notamment pharmaceutique, cosmétologique, diététique ou phytosanitaire, dans une molécule hôte notamment de type cyclodextrine ou cyclodextrine modifiée et de réaliser de fines particules de ce complexe moléculaire, en utilisant un procédé mettant en oeuvre un fluide à pression supercritique.

On rappellera tout d'abord que les corps sont généralement connus sous trois états, à savoir solide, liquide ou gazeux et que l'on passe de l'un à l'autre en faisant varier la température et/ou la pression. Or il existe un point au-delà duquel on peut passer de l'état liquide à l'état de gaz ou de vapeur sans passer par une ébullition ou, à l'inverse, par une condensation, mais de façon continue. Ce point est appelé le point critique.

On sait également qu'un fluide en état supercritique, est un fluide qui est dans un état caractérisé soit par une pression et une température respectivement supérieures à la pression et à la température critiques dans le cas d'un corps pur, soit par un point représentatif (pression, température) situé au-delà de l'enveloppe des points critiques représentés sur un diagramme (pression, température) dans le cas d'un mélange. Un tel fluide présente, pour de nombreuses substances, un pouvoir solvant élevé sans commune mesure avec celui observé dans ce même fluide à l'état de gaz comprimé.

Il en est de même des liquides dits «subcritiques», c'est-à-dire des liquides qui se trouvent dans un état

caractérisé soit par une pression supérieure à la pression critique et par une température inférieure à la température critique dans le cas d'un corps pur, soit par une pression supérieure aux pressions critiques et une température inférieure aux températures critiques des composants dans le cas d'un mélange. (cf. Michel PERRUT - Les techniques de l'Ingénieur «Extraction par fluide supercritique, J 2 770 - 1 à 12, 1999»). On désignera dans la suite par fluide à pression supercritique un fluide porté à une pression supérieure à sa pression critique, qu'il soit en état supercritique ou subcritique comme défini ci-dessus.

Les variations importantes et modulables du pouvoir solvant des fluides à pression supercritique sont d'ailleurs utilisées dans de nombreux procédés d'extraction (solide/fluide), de fractionnement (liquide/fluide), de chromatographie analytique ou préparative, de traitement des matériaux (céramiques, polymères), de génération des particules, ou encore comme milieu de mise en oeuvre de réactions chimiques ou biochimiques. Il est à noter que les propriétés physico-chimiques du dioxyde de carbone ainsi que ses paramètres critiques (pression critique : 7,4 MPa et température critique : 31°C) en font un solvant préféré dans de nombreuses applications, d'autant qu'il ne présente pas de toxicité et est disponible à très bas prix en très grandes quantités. D'autres fluides peuvent également être utilisés dans des conditions voisines, comme le protoxyde d'azote, les hydrocarbures légers ayant deux à quatre atomes de carbone, et certains hydrocarbures halogénés.

Par de nombreux brevets et publications scientifiques, on sait que les fluides à pression supercritique, et particulièrement le dioxyde de carbone supercritique, sont

largement utilisés pour réaliser des poudres très fines de tailles «microniques» ou «submicroniques» susceptibles de se dissoudre très rapidement ou qui sont utilisables par ingestion par les voies respiratoires. Les fluides à pression supercritique sont également étudiés en vue d'obtenir des particules complexes très fines formées de mélanges de différentes morphologies du principe actif et d'un excipient.

La plupart des systèmes décrits dans les brevets et publications s'appliquent à une encapsulation de type matricielle, qui consiste à intégrer une substance active dans un support notamment de type alginate, dérivés cellulosiques, cires, triglycérides, polysaccharides, ou polymères acryliques. On distinguera les microsphères, qui sont constituées d'un principe actif dispersé au sein d'un excipient des microcapsules, qui sont composées d'un coeur de substance active entouré par une enveloppe continue.

La technique dite « RESS » (Debenedetti P., Journal of Controlled Release, 24, 1993, p.27-44 - Debenedetti P., Journal of Supercritical Fluids, 7, 1994, p. 9-29) repose sur la mise en solution du principe actif et de l'excipient dans le fluide à pression supercritique. L'atomisation de cette solution supercritique permet la formation de microsphères. Cependant cette technique est limitée par la faible solubilité de la plupart des polymères et des substances actives dans les fluides supercritiques.

Les procédés dits anti-solvants, connus sous les désignations «SAS, SEDS, PCA, ou ASES» permettent la formation de micro-particules composites. Ils décrivent la mise en contact de solutions organiques de principes actifs et d'excipient avec un fluide supercritique. Différents

brevets décrivent des divers moyens de mettre en contact les différents fluides : Introduction du fluide supercritique dans la solution organique (brevet US-A-5.360.478), pulvérisation séparée de la solution organique et du fluide supercritique (brevets DE-A-3.744.329, US-A-5.043.280), utilisation de buses coaxiales à deux ou trois entrées (brevets WO 95/01221, WO 96/00610).

Le procédé dit «PGSS» permet quant à lui l'encapsulation de principes actifs par pulvérisation à basse pression d'un mélange principe actif excipient saturé par un fluide supercritique (brevets EP-A-0744992, WO 95/21688).

Les fluides supercritiques permettent aussi de réaliser une encapsulation de type membranaire par inclusion de principes actifs dans des liposomes (brevet US-A- 5.700.482).

La présente invention a pour but de proposer un procédé de préparation de fines particules constituées d'au moins un principe actif, insoluble ou très peu soluble dans les solutions aqueuses, et qui est dispersé sous forme moléculaire dans des molécules hôtes de type cyclodextrine, utilisant un fluide à pression supercritique. Cette méthode permet d'éviter, ou de réduire à des quantités acceptables sur le plan toxicologique, les résidus de solvant organiques présents dans les particules obtenues.

Plus particulièrement, cette méthode permet de préparer des fines particules de principe actif, insolubles ou très peu solubles dans les solutions aqueuses, et qui sont insérées dans une molécule hôte de type cyclodextrine. Dans le cas de la formulation de produits pharmaceutiques, ces particules présentent une bio-disponibilité accrue du



principe actif et ceci quel que soit le mode d'administration.

La présente invention a ainsi pour objet un procédé de fabrication de très fines particules contenant au moins un principe actif, ces particules étant formées d'un ensemble de complexes moléculaires chacun constitué d'une molécule de principe actif insérée dans une molécule hôte, caractérisé en ce qu'il comporte les étapes consistant à :

- mettre en solution le principe actif dans un premier solvant liquide et un produit formé des molécules hôtes dans un second solvant liquide,
- mettre en contact les solutions liquides ainsi formées avec un fluide à pression supercritique, de façon à diminuer le pouvoir solvant des solvants liquides et faire précipiter, par effet anti-solvant, les molécules hôtes qui y sont dissoutes,
- extraire les solvants résiduels au moyen d'un fluide à pression supercritique et évacuer le mélange fluide/solvants,
- récupérer les particules ainsi générées sous forme de poudre sèche.

Dans un mode de mise en oeuvre du procédé suivant l'invention dans lequel le principe actif est soluble dans le fluide à pression supercritique, ce dernier pourra être utilisé en tant que solvant. Préférentiellement, on assurera la saturation du fluide à pression supercritique en le faisant percoler à travers un lit de particules d'au moins un principe actif.

La présente invention a ainsi pour objet un procédé de fabrication de très fines particules contenant au moins un principe actif, ces particules étant formées d'un ensemble

de complexes moléculaires chacun constitué d'une molécule de principe actif insérée dans une molécule hôte, caractérisé en ce qu'il comporte les étapes consistant à :

- mettre en solution le principe actif dans un premier solvant constitué d'un fluide à pression supercritique et un produit formé de molécules hôtes dans un second solvant liquide,

- mettre en contact les solutions ainsi formées de façon à diminuer le pouvoir solvant du solvant liquide et faire précipiter, par effet anti-solvant, les molécules hôtes qui y sont dissoutes,

- extraire les solvants résiduels au moyen d'un fluide à pression supercritique et évacuer le mélange fluide/solvants,

- récupérer les particules ainsi générées sous forme de poudre sèche.

Dans un mode de mise en oeuvre de l'invention les premier et second solvants seront identiques. La mise en solution du principe actif et du produit formé par les molécules hôtes et la mise en contact des solutions pourront également être effectuées au cours de la même étape.

Suivant l'invention la molécule hôte pourra être constituée d'au moins une cyclodextrine du type  $\alpha$ -cyclodextrine, ou  $\beta$ -cyclodextrine ou  $\gamma$ -cyclodextrine. Elle pourra également être constituée d'au moins une cyclodextrine modifiée par greffage d'un groupement chimique, notamment du type méthyl- $\alpha$ -cyclodextrine, hydroxypropyl- $\alpha$ -cyclodextrine, méthyl- $\beta$ -cyclodextrine, hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine, carboxyméthyl- $\beta$ -cyclodextrine, ou acétyl- $\beta$ -cyclodextrine.

La présente invention a également pour objet un dispositif de fabrication de très fines particules comprenant au moins un principe actif inséré dans une molécule hôte caractérisé en ce qu'il comprend une chambre d'atomisation dont la partie supérieure est pourvue de moyens de pulvérisation qui sont alimentés de première part avec une solution liquide d'au moins un principe actif, de seconde part avec une solution liquide d'une matrice de type cyclodextrine, et de troisième part avec un fluide à pression supercritique, la partie inférieure de la chambre d'atomisation est pourvue de moyens de récupération des micro-particules formées et d'une sortie du fluide à pression supercritique qui est reliée à des moyens de séparation, notamment de type cyclonique, et des éléments de soutirage permettant un recyclage du fluide vers un réservoir de stockage.

Les moyens de pulvérisation pourront être constitués d'une buse permettant l'introduction simultanée de la solution d'au moins un principe actif, et de la solution liquide de matrice de cyclodextrine. Dans un mode de mise en oeuvre de l'invention la buse permettra en outre l'introduction simultanée du fluide à pression supercritique. Cette buse de pulvérisation pourra comporter un volume collecteur interne dans lequel convergent des canaux amont en communication avec les fluides que l'on souhaite pulvériser dans la chambre d'atomisation et un canal de sortie en communication avec cette chambre d'atomisation.

La présente invention a également pour objet un produit constitué de très fines particules contenant au moins un principe actif, caractérisé en ce que ces

particules sont formées d'un ensemble de complexes moléculaires chacun constitué d'une molécule de principe actif insérée dans une molécule hôte.

Dans la configuration habituelle, le procédé permet  
5 d'introduire séparément une solution d'un principe actif ou d'un mélange de principes actifs, une solution de molécules hôtes de type cyclodextrine, et un fluide à pression supercritique, la formation du complexe du ou des principes actifs et de la matrice ayant lieu dans un récipient sous  
10 pression, durant la phase de précipitation.

Selon une variante, le principe actif, ou le mélange de principes actifs, et le produit formé par les molécules hôtes, notamment de type cyclodextrine, sont dissous dans un même solvant liquide, et ces solutions peuvent être  
15 introduites en mélange dans le récipient sous pression balayé par le fluide à pression supercritique ; dans ce cas, le complexe principe(s) actif(s)-molécule hôte peut se former avant la mise en contact avec le fluide à pression supercritique ou durant la phase de précipitation.

20 Préférentiellement, les particules insérées auront un diamètre compris entre 0,01  $\mu\text{m}$  et 30  $\mu\text{m}$  et seront notamment constituées d'un principe actif d'intérêt alimentaire, pharmaceutique, cosmétique, agrochimique ou vétérinaire. Par ailleurs, et bien que l'on puisse utiliser un autre  
25 gaz, le fluide à pression supercritique sera favorablement constitué de dioxyde de carbone, éventuellement additionné d'un solvant organique volatil de type hydrocarbure léger, alcool, ester, cétone, ou halocarbène. Quel que soit leur diamètre on désignera ces particules dans le présent texte  
30 par fines particules.

On notera que le fluide à pression supercritique chargé de solvants organiques pourra être recyclé selon les procédés classiquement utilisés en extraction-fractionnement supercritique, en particulier en utilisant des dispositifs du type de ceux décrits dans le brevet français FR-A-2 584 618.

D'autre part, la mise en contact du complexe principe actif-molécule hôte et d'un fluide à pression supercritique permet de réaliser simultanément la précipitation et le séchage des particules dans des conditions douces, ce qui en fait une technique de choix pour l'encapsulation de produits fragiles, comme par exemple les protéines.

Sur un plan pratique, la mise en contact du fluide supercritique avec la ou les solution(s) de principe(s) actif(s) et de molécule hôte, est soit effectuée par introduction du fluide à pression supercritique dans un autoclave contenant déjà la solution, soit par pulvérisation de(s) solution(s) à travers une ou plusieurs buses dans un autoclave balayé par un fluide à pression supercritique. Les buses utilisées peuvent avoir différentes configurations : entrées séparées de la solution ou des solutions et du fluide supercritique, ou entrée unique permettant la mise en contact des deux fluides juste avant l'orifice de la buse de façon à ce que la vitesse du fluide supercritique permette de pulvériser la solution liquide en très fines gouttelettes.

On décrira ci-après, à titre d'exemple non limitatif, diverses formes d'exécution de la présente invention, en référence au dessin annexé sur lequel :

La figure 1 est un schéma de principe d'une installation de production de fines particules d'au moins

un principe actif encapsulé dans une molécule hôte de type cyclodextrine, suivant l'invention.

La figure 2 est une vue en coupe axiale d'un exemple de mise en oeuvre d'une buse de pulvérisation utilisée dans  
5 le dispositif suivant l'invention.

Ce dispositif est essentiellement constitué d'une chambre d'atomisation 1 dont la partie supérieure est pourvue d'une buse de pulvérisation 3 qui est alimentée en gaz liquéfié par une canalisation 5 reliée à un réservoir  
10 de stockage 7. Une pompe 9 et un échangeur 11 permettent de porter le gaz liquéfié à l'état supercritique. La solution du principe actif, ou du mélange de principes actifs, dans un solvant organique ou aqueux est contenue dans un récipient 13 et est amenée à la buse de pulvérisation 3 par  
15 une conduite 17 sous l'action d'une pompe 15. De même, la solution de molécule hôte, notamment de type cyclodextrine ou cyclodextrine modifiée, dans un solvant organique ou aqueux est contenue dans un récipient 19 et est amenée à la buse de pulvérisation 3 par une conduite 23 sous l'action  
20 d'une pompe 21. La partie inférieure de la chambre d'atomisation 1 est pourvue d'une sortie du fluide à pression supercritique 25 qui est reliée à des séparateurs cycloniques 31 par l'intermédiaire d'une vanne de régulation 27 et d'un filtre 29. La sortie des séparateurs  
25 31 est reliée à des éléments de soutirage 33. Le dernier séparateur 31 est relié au réservoir de stockage 7 par une conduite 37 traversant un condenseur 35.

Suivant l'invention on injecte simultanément dans la chambre d'atomisation 1 les solutions de principe actif, ou  
30 du mélange de principes actifs contenus dans le récipient 13, la solution de la molécule hôte, contenue dans le

réceptient 19, et le gaz contenu dans le réservoir 7 qui est amené à l'état supercritique par la pompe 9 et l'échangeur 11.

5 Au cours de cette opération, le flux de fluide à pression supercritique entraîne le solvant dans lequel est dissous le principe actif et la molécule hôte sous forme de complexe ou non, ce qui a pour effet d'augmenter leur concentration au-delà de la saturation, provoquant ainsi la précipitation des produits sous forme complexée. Les fines  
10 particules obtenues sont séparées du fluide supercritique, contenant les solvants organiques ou aqueux, par passage au travers d'un élément filtrant 14, disposé au fond de la chambre d'atomisation 1, et qui est constitué, par exemple, d'un disque en métal fritté ou d'un textile tissé ou non-  
15 tissé.

En sortie de la chambre d'atomisation 1, le fluide chargé de solvant est partiellement détendu à la pression de recyclage à travers la vanne de régulation 27 et réchauffé dans les séparateurs cycloniques 31 après  
20 filtration à travers le filtre 29.

Le solvant collecté est soutiré en phase liquide à pression atmosphérique par les éléments de soutirage 33. Le fluide, débarrassé de la majeure partie du solvant est recyclé par liquéfaction dans le condenseur 35 vers le  
25 réservoir de fluide liquide 7. L'appoint de fluide à l'état liquide ou gazeux est réalisé par une entrée 8.

Selon une variante intéressante de l'invention particulièrement favorable à l'obtention de particules de très faible diamètre, on introduit les solutions de  
30 principe actif et de la molécule hôte ainsi que le fluide à pression supercritique par une buse 3' unique notamment du

type de celle représentée sur la figure 2 et qui sera décrite ci-après.

Lorsque la quantité de fines particules fixées sur l'élément filtrant 14 est suffisante, on interrompt le pompage des solutions de principe actif et de molécule hôte. On peut ensuite éliminer les faibles quantités de solvant présent dans les fines particules en faisant percoler à travers le lit de ces particules déposées sur l'élément filtrant 14, un courant de dioxyde de carbone à l'état supercritique. Après élimination totale de ce solvant, la chambre d'atomisation 1 est dépressurisée et les fines particules récupérées sur l'élément filtrant 14.

Dans une variante de mise en oeuvre de l'invention on dissout dans le même solvant le principe actif, ou le mélange de principes actifs, et le produit constitué de molécules hôtes. Dans ce mode de mise en oeuvre une seule pompe 15 ou 21 est alors nécessaire pour injecter la solution dans la chambre d'atomisation 1 au moyen de la buse de pulvérisation 3.

La buse de pulvérisation 3' représentée sur la figure 2 est constituée d'une pastille métallique cylindrique dont la face principale amont est creusée de trois canaux 2, 4, 6, qui convergent dans une chambre collectrice 10 et qui assurent l'alimentation de celle-ci en solution de principe actif, en solution de la molécule hôte ainsi qu'en fluide à pression supercritique. Cette dernière est elle-même en communication avec la sortie aval de la buse 3' par une canalisation axiale 12.

Afin d'illustrer la présente invention, on citera les exemples de réalisation suivants mis en oeuvre sur une installation de taille pilote ayant une pression de service



de 30 MPa et une gamme de température allant de 0°C à 150°C, construite selon le schéma présenté sur la figure 1.

Le dioxyde de carbone a été utilisé comme fluide à pression supercritique. La pompe à membrane 9 autorisait un  
5 débit de l'ordre de 6 kg/h à 20 kg/h de dioxyde carbone sous une pression de 30 MPa, les pompes d'alimentation des solutions 15 et 21 autorisaient un débit de 0,05 kg/h à 0,75 kg/h de liquide à 30 Mpa, le réservoir de fluide 7 ayant un volume total de 2 litres, la chambre d'atomisation  
10 1 étant constituée d'un récipient tubulaire d'axe vertical, de diamètre 0,1 m et d'un volume total de 4 litres, doté sur sa section, au fond du récipient d'un élément filtrant 14 constitué d'une membrane en microfibres de verre non tissées d'une porosité de 0,7  $\mu$ m supportée par un disque de  
15 métal fritté d'une porosité de 50  $\mu$ m.

#### Exemple 1 :

Au moyen de l'installation ainsi décrite, on a généré une poudre de particules très fines de complexe formé d'un stéroïde, la prédnisolone, et de méthyl- $\beta$ -cyclodextrine,  
20 par pulvérisation d'une solution contenant 0,32 % en masse de prédnisolone et 2,5% en masse de méthyl- $\beta$ -cyclodextrine, soit un rapport molaire de 1:2, dans l'éthanol absolu avec un débit de 0,5 kg/h dans un courant de 15 kg/h de dioxyde de carbone à 15 MPa et 40°C. Le principe actif et la  
25 matrice étant mis en solution dans l'éthanol concomitamment, on n'a utilisé qu'une seule pompe 15 d'introduction dans la chambre d'atomisation 1. Cette solution liquide et le fluide à pression supercritique ont été introduits dans la chambre 1 par une buse unique 3',  
30 les deux fluides se mélangeant dans la cavité 10 d'un volume voisin de 0,5 ml ménagée dans le corps de la buse

3', mise en communication avec la chambre d'atomisation 1 par le conduit 12 pourvu d'un orifice d'un diamètre de 0,06 mm.

Après une heure de pulvérisation, on a stoppé l'introduction de solution de principe actif et on a fait percoler un courant de dioxyde de carbone à 15 MPa et à 40°C dans le lit de particules fixées sur l'élément filtrant. Le dioxyde de carbone a été envoyé par la suite vers les séparateurs où l'on a récupéré le solvant organique. Après dépressurisation de la chambre d'atomisation 1, on a récupéré les micro-particules fixées sur l'élément filtrant 14.

Les caractéristiques des fines particules récupérées sont les suivantes :

- répartition granulométrique : 90% des particules ont un diamètre compris entre 0,8  $\mu\text{m}$  et 3,5  $\mu\text{m}$  et un diamètre moyen de 1,4  $\mu\text{m}$ .

- composition massique : 11% de prédnisolone et 85% de méthyl- $\beta$ -cyclodextrine

La teneur des fines particules en solvant organique, déterminée par chromatographie en phase gazeuse de la phase aqueuse obtenue par agitation prolongée sous ultrasons de la poudre, est inférieure à 100 ppm ce qui autorise l'utilisation de ces particules sans traitement supplémentaire.

#### Exemple 2

Au moyen de l'installation précédemment décrite, on a généré une poudre de particules très fines de complexe formé d'un anti-inflammatoire, l'ibuprofène, et de méthyl- $\beta$ -cyclodextrine, par pulvérisation d'une solution contenant 0,22% en masse d'ibuprofène et 3,0% en masse de méthyl- $\beta$ -

cyclodextrine, soit un rapport molaire de 1:2, dans l'acétone avec un débit de 0,5 kg/h dans un courant de 15 kg/h de dioxyde de carbone à 15 MPa et 40°C. Après une heure de pulvérisation, on a stoppé l'introduction de solution de principe actif et on fait percoler un courant de dioxyde de carbone à 15 MPa et à 40°C dans le lit de particules fixées sur l'élément filtrant. Le dioxyde de carbone a été envoyé par la suite vers les séparateurs où l'on a récupéré le solvant organique. Après dépressurisation de la chambre d'atomisation, on a récupéré les fines particules fixées sur l'élément filtrant 14.

Les caractéristiques des fines particules récupérées sont les suivantes :

- répartition granulométrique : 90% des fines particules ont un diamètre compris entre 0,7  $\mu\text{m}$  et 2,9  $\mu\text{m}$  et un diamètre moyen de 1,1  $\mu\text{m}$ .

- composition massique : 8% d'ibuprofène et 92% de méthyl- $\beta$ -cyclodextrine.

La teneur des fines particules en solvant organique, déterminée par chromatographie en phase gazeuse de la phase aqueuse obtenue par agitation prolongée sous ultrasons de la poudre, est inférieure à 100 ppm ce qui autorise l'utilisation de ces fines particules sans traitement supplémentaire.

On a constaté que, bien que les molécules hôtes qui se révèlent les plus intéressantes sont les cyclodextrines et les cyclodextrines modifiées, on peut faire appel suivant l'invention à d'autres types de molécules hôtes telles que notamment les éthers-couronne.

REVENDICATIONS

1.- Procédé de fabrication de très fines particules contenant au moins un principe actif, ces particules étant  
5 formées d'un ensemble de complexes moléculaires chacun constitué d'une molécule de principe actif insérée dans une molécule hôte, caractérisé en ce qu'il comporte les étapes consistant à :

- mettre en solution le principe actif dans un premier  
10 solvant liquide et un produit formé des molécules hôtes dans un second solvant liquide,

- mettre en contact les solutions liquides ainsi formées avec un fluide à pression supercritique, de façon à diminuer le pouvoir solvant des solvants liquides et faire  
15 précipiter, par effet anti-solvant, les molécules hôtes qui y sont dissoutes,

- extraire les solvants résiduels au moyen d'un fluide à pression supercritique et évacuer le mélange fluide/solvants,

20 - récupérer les particules ainsi générées sous forme de poudre sèche.

2.- Procédé de fabrication de très fines particules contenant au moins un principe actif, ces particules étant formées d'un ensemble de complexes moléculaires chacun  
25 constitué d'une molécule de principe actif insérée dans une molécule hôte, caractérisé en ce qu'il comporte les étapes consistant à :

- mettre en solution le principe actif dans un premier solvant constitué d'un fluide à pression supercritique et  
30 un produit formé de molécules hôtes dans un second solvant liquide,

- mettre en contact les solutions ainsi formées de façon à diminuer le pouvoir solvant du solvant liquide et faire précipiter, par effet anti-solvant, les molécules hôtes qui y sont dissoutes,

5       - extraire les solvants résiduels au moyen d'un fluide à pression supercritique et évacuer le mélange fluide/solvants,

- récupérer les particules ainsi générées sous forme de poudre sèche.

10       3.- Procédé suivant la revendication 2 caractérisé en ce que l'on sature en principe actif le fluide à pression supercritique, avant sa mise en contact avec la solution liquide.

15       4.- Procédé suivant la revendication 3 caractérisé en ce que l'on obtient la saturation en principe actif du fluide à pression supercritique en le faisant percoler à travers un lit de particules d'au moins un principe actif.

5.- Procédé suivant la revendication 1 caractérisé en ce que les premier et second solvants sont identiques.

20       6.- Procédé suivant la revendication 5 caractérisé en ce que la mise en solution du principe actif et du produit formé par les molécules hôtes et la mise en contact des solutions ainsi formées sont effectuées au cours de la même étape.

25       7.- Procédé suivant l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que le fluide à pression supercritique est du dioxyde de carbone.

30       8.- Procédé suivant l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que la molécule hôte est constituée de cyclodextrine du type  $\alpha$ -cyclodextrine, ou  $\beta$ -cyclodextrine ou  $\gamma$ -cyclodextrine.

9.- Procédé suivant l'une des revendications 1 à 7 caractérisé en ce que la molécule hôte est constituée d'au moins une cyclodextrine modifiée du type méthyl- $\alpha$ -cyclodextrine, hydroxypropyl- $\alpha$ -cyclodextrine, ou méthyl- $\beta$ -cyclodextrine, hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine, ou carboxyméthyl- $\beta$ -cyclodextrine, ou acétyl- $\beta$ -cyclodextrine.

10.- Procédé suivant l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que la molécule hôte est constituée d'au moins une cyclodextrine modifiée par greffage d'un groupement chimique.

11.- Procédé suivant l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que le principe actif est un composé d'intérêt pharmaceutique, cosmétologique, diététique ou phytosanitaire.

12.- Dispositif de fabrication de très fines particules comprenant au moins un principe actif inséré dans une molécule hôte, caractérisé en ce qu'il comprend une chambre d'atomisation (1) dont la partie supérieure est pourvue de moyens de pulvérisation (3,3') qui sont alimentés de première part avec une solution liquide d'au moins un principe actif, de seconde part avec une solution liquide d'une molécule hôte de type cyclodextrine, et de troisième part avec un fluide à pression supercritique, la partie inférieure de la chambre d'atomisation (1) est pourvue de moyens de récupération (14) des particules formées et d'une sortie (10) du fluide à pression supercritique qui est reliée à des moyens de séparation (31), notamment de type cycloniques, et des éléments de soutirage (33) permettant un recyclage du fluide vers un réservoir de stockage (7).

13.- Dispositif suivant la revendication 12 caractérisé en ce que les moyens de pulvérisation sont constitués d'une buse (3') permettant l'introduction simultanée de la solution d'au moins un principe actif, et  
5 de la solution liquide de matrice de cyclodextrine.

14.- Dispositif suivant la revendication 13 caractérisé en ce que la buse (3') permet en outre l'introduction simultanée du fluide à pression supercritique.

10 15.- Dispositif suivant l'une des revendications 13 ou 14, caractérisé en ce que la buse de pulvérisation (3') comporte un volume collecteur interne (10) dans lequel convergent des canaux amont (2,4,6) en communication avec les fluides que l'on souhaite pulvériser dans la chambre  
15 d'atomisation (1) et un canal de sortie (12) en communication avec cette chambre d'atomisation (1).

16.- Produit constitué de très fines particules contenant au moins un principe actif, caractérisé en ce que ces particules sont formées d'un ensemble de complexes  
20 moléculaires chacun constitué d'une molécule de principe actif insérée dans une molécule hôte.

1/1

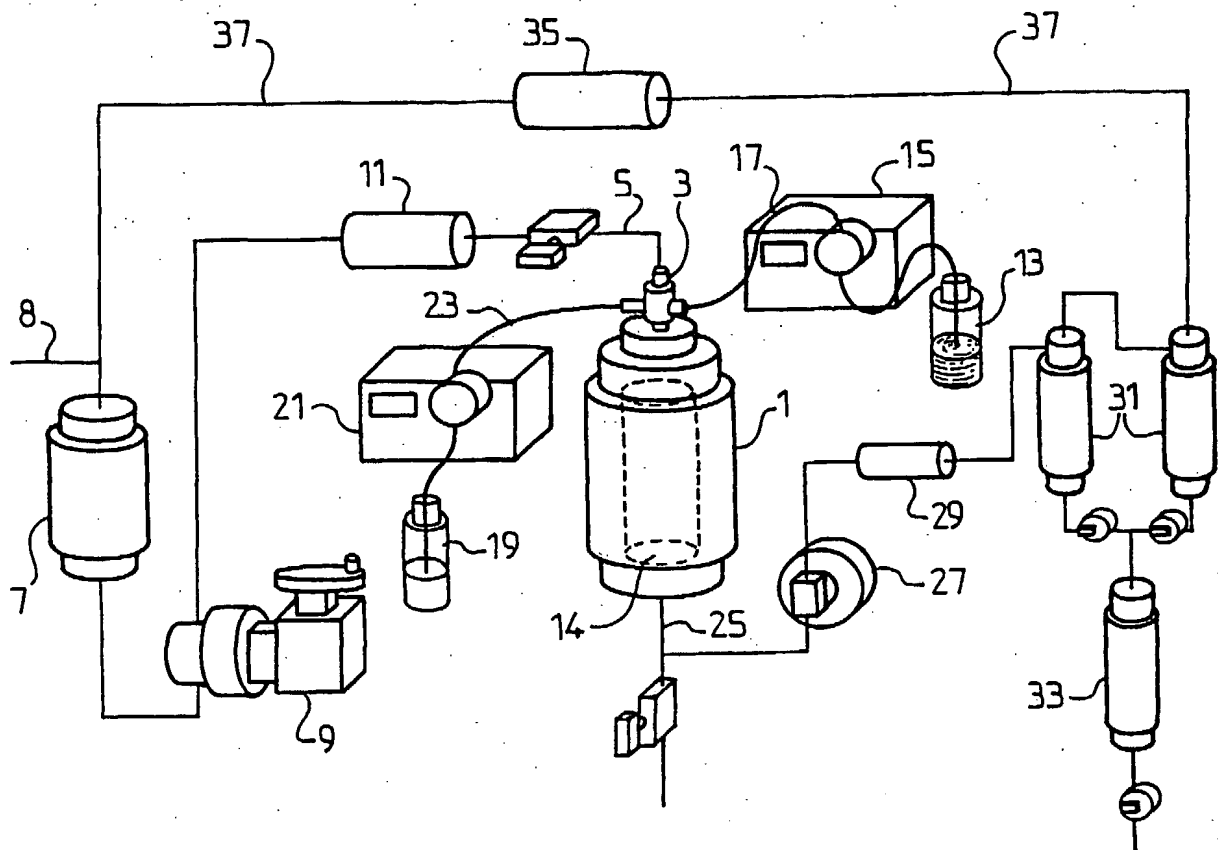


FIG. 1

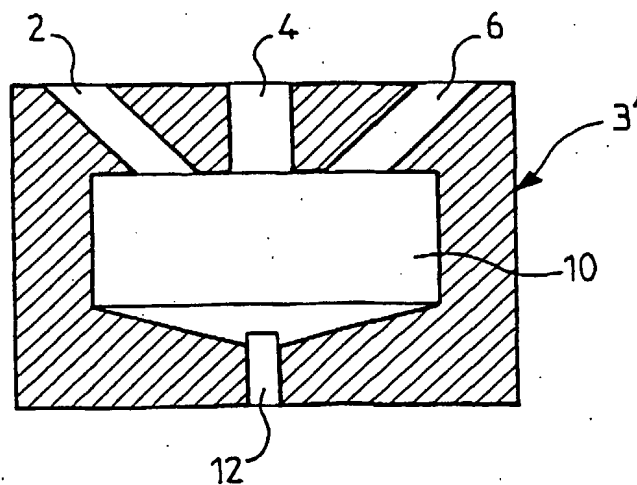


FIG. 2



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/03238

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K47/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, MEDLINE, PAJ, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
Y	SUBRANANIAM B ET AL: "PHARMACEUTICAL PROCESSING WITH SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION. WASHINGTON, US, vol. 86, no. 8, 1 August 1997 (1997-08-01), pages 885-890, XP000693966 ISSN: 0022-3549 abstract; figure 1 page 889  ----- -/-	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 January 2002

Date of mailing of the international search report

12/02/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Palantlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 opu til.  
Fax: (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Uiber, P

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/03238

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	VAN HEES T ET AL: "Inclusion of piroxicam into beta- cyclodextrin by means of supercritical carbon dioxide: thermal, spectroscopic and physicochemical studies." JOURNAL DE PHARMACIE DE BELGIQUE, (2000 JAN-FEB) 55 (1) 30-1., XP001019795 the whole document	1-16
T	JUNG J ET AL: "Particle design using supercritical fluids: Literature and patent survey" JOURNAL OF SUPERCRITICAL FLUIDS, PRA PRESS, US, vol. 20, no. 3, August 2001 (2001-08), pages 179-219, XP004247117 ISSN: 0896-8446 abstract page 191 page 211 -page 213	1-16
X	WO 97 31691 A (SAID SAID ;UNIV KANSAS (US); RAJEWSKI ROGER A (US); STELLA VALENTI) 4 September 1997 (1997-09-04) page 15; claims 1,2,9,20; example 3	1-7, 11-16
A	WO 99 59710 A (YORK PETER ;BRADFORD PARTICLE DESIGN PLC (GB); HANNA MAZEN HERMIZ) 25 November 1999 (1999-11-25) abstract; claims 1,2,8; examples 1,2	1-16
X	WO 00 27844 A (CAMBURN IAN DAVID ;VALDER CHRISTOPHER EDMUND (GB); MERRIFIELD DAVI) 18 May 2000 (2000-05-18) abstract; examples 1,2	1-7, 11-16
X	VAN HEES T ET AL: "Application of supercritical carbon dioxide for the preparation of a piroxicam-beta-cyclodextrin inclusion compound." PHARMACEUTICAL RESEARCH, (1999 DEC) 16 (12) 1864-70., XP001020308 abstract page 1869	1-16
Y	KAMIHIRA M ET AL: "FORMATION OF INCLUSION COMPLEXES BETWEEN CYCLODEXTRINS AND AROMATIC COMPOUNDS UNDER PRESSURIZED CARBON DIOXIDE." J FERMENT BIOENG, (1990) 69 (6), 350-353., XP001020305 abstract page 352, column 2	1-16

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/03238

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9731691	A	04-09-1997	US 5874029 A	23-02-1999
			US 5833891 A	10-11-1998
			AU 709384 B2	26-08-1999
			AU 2193697 A	16-09-1997
			CA 2247900 A1	04-09-1997
			EP 0885038 A2	23-12-1998
			WO 9731691 A1	04-09-1997
WO 9959710	A	25-11-1999	AU 3720999 A	06-12-1999
			EP 1077760 A1	28-02-2001
			WO 9959710 A1	25-11-1999
			GB 2339165 A , B	19-01-2000
WO 0027844	A	18-05-2000	AU 6481799 A	29-05-2000
			WO 0027844 A1	18-05-2000

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No  
PCT/FR 01/03238

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 A61K47/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou a la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)  
EPO-Internal, MEDLINE, PAJ, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Categorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>SUBRANANIAM B ET AL: "PHARMACEUTICAL PROCESSING WITH SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION. WASHINGTON, US, vol. 86, no. 8, 1 août 1997 (1997-08-01), pages 885-890, XP000693966 ISSN: 0022-3549 abrégé; figure 1 page 889</p> <p style="text-align: center;">--- -/--</p>	1-16

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document délimitant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié a la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cite pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, a un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement a la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cite pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé a un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

31 janvier 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

12/02/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office European des Brevets, P.B 5818 Patentlaan 2  
NL - 2200 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3010

Fonctionnaire autorisé

Uiber, P

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 01/03238

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no des revendications visées
X	<p>VAN HEES T ET AL: "Inclusion of piroxicam into beta- cyclodextrin by means of supercritical carbon dioxide: thermal, spectroscopic and physicochemical studies."</p> <p>JOURNAL DE PHARMACIE DE BELGIQUE, (2000 JAN-FEB) 55 (1) 30-1., XP001019795 le document en entier</p>	1-16
T	<p>JUNG J ET AL: "Particle design using supercritical fluids: Literature and patent survey"</p> <p>JOURNAL OF SUPERCRITICAL FLUIDS, PRA PRESS, US, vol. 20, no. 3, août 2001 (2001-08), pages 179-219, XP004247117 ISSN: 0896-8446 abrégé page 191 page 211 -page 213</p>	1-16
X	<p>WO 97 31691 A (SAID SAID ;UNIV KANSAS (US); RAJEWSKI ROGER A (US); STELLA VALENTI) 4 septembre 1997 (1997-09-04) page 15; revendications 1,2,9,20; exemple 3</p>	1-7, 11-16
A	<p>WO 99 59710 A (YORK PETER ;BRADFORD PARTICLE DESIGN PLC (GB); HANNA MAZEN HERMIZ) 25 novembre 1999 (1999-11-25) abrégé; revendications 1,2,8; exemples 1,2</p>	1-16
X	<p>WO 00 27844 A (CAMBURN IAN DAVID ;VALDER CHRISTOPHER EDMUND (GB); MERRIFIELD DAVI) 18 mai 2000 (2000-05-18) abrégé; exemples 1,2</p>	1-7, 11-16
X	<p>VAN HEES T ET AL: "Application of supercritical carbon dioxide for the preparation of a piroxicam-beta-cyclodextrin inclusion compound."</p> <p>PHARMACEUTICAL RESEARCH, (1999 DEC) 16 (12) 1864-70., XP001020308 abrégé page 1869</p>	1-16

-/--

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 01/03238

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no des revendications visées
Y	<p>KAMIHIRA M ET AL: "FORMATION OF INCLUSION COMPLEXES BETWEEN CYCLODEXTRINS AND AROMATIC COMPOUNDS UNDER PRESSURIZED CARBON DIOXIDE."  J FERMENT BIOENG, (1990) 69 (6), 350-353.,  XP001020305  abrégé  page 352, colonne 2</p>	1-16

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 01/03238

Document brevet cite au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9731691	A	04-09-1997	US 5874029 A	23-02-1999
			US 5833891 A	10-11-1998
			AU 709384 B2	26-08-1999
			AU 2193697 A	16-09-1997
			CA 2247900 A1	04-09-1997
			EP 0885038 A2	23-12-1998
			WO 9731691 A1	04-09-1997
WO 9959710	A	25-11-1999	AU 3720999 A	06-12-1999
			EP 1077760 A1	28-02-2001
			WO 9959710 A1	25-11-1999
			GB 2339165 A , B	19-01-2000
WO 0027844	A	18-05-2000	AU 6481799 A	29-05-2000
			WO 0027844 A1	18-05-2000

Formulaire PCT/ISA/210 (annexe familles de brevets) (juillet 1992)